

FACULTE des SCIENCES de PARIS

THESES

présentées

à la

FACULTE des SCIENCES de PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR de l'Université

(mention Sciences)

par

Albert-Yves LE CLOAREC

Première Thèse : Contribution à l'étude des diarylamidines

Deuxième Thèse : Cyclisation des amidines

soutenues le 30 Juin 1970

JURY :

M. P. CADIOT, Président

Melle J. FICINI, Examineur

M. M. MIOCQUE, Rapporteur

FACULTE des SCIENCES de PARIS

THESES

présentées

à la

FACULTE des SCIENCES de PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR de l'Université

(mention Sciences)

par

Albert-Yves LE CLOAREC

Première Thèse: Contribution à l'étude des diarylamidines

Deuxième Thèse: Cyclisation des amidines

soutenues le 30 Juin 1970

JURY :

M. P. CADIOT, Président

Melle J. FICINI, Examineur

M. M. MIOCQUE, Rapporteur



Préparation d'amidines à partir de nitriles
et d'amines aromatiques en solvant ammoniac liquide,

par

Jean-Albert GAUTIER, Marcel MIOCQUE, Claude FAURAN
et Albert-Yves LE CLOAREC.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0029

N° 40. — Préparation d'amidines à partir de nitriles et d'amines aromatiques en solvant ammoniac liquide,

par Jean-Albert GAUTIER*, Marcel MIOCQUE*, Claude FAURAN**
et Albert-Yves LE CLOAREC**.

(*Laboratoire de chimie organique, Faculté de Pharmacie, Paris.)

(**Centre de recherche Delalande, 30, rue Henri-Regnault, 92-Courbevoie.)

(Manuscrit reçu le 15.7.69.)

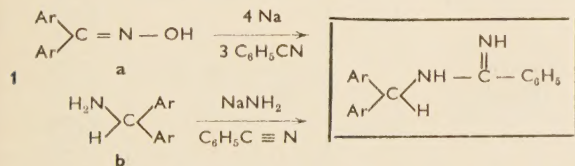
Les arylamines réagissent dans l'ammoniac liquide avec les nitriles aromatiques pour former des amidines.

Ce mode de synthèse est d'application simple et rapide: il a permis de préparer plus de 70 amidines non encore décrites, avec de très bons rendements. Il est applicable essentiellement aux mono et diamines aromatiques.

Les nitriles portant des hydrogènes en α du CN ne peuvent être utilisés. La nature des composés préparés a été vérifiée dans les cas les plus simples par spectrographie IR et RMN.

Un recouplement synthétique a complété ces preuves de structure, dans le cas de la phénylbenzamidine

Le développement de nos travaux sur la transformation des intermédiaires de réduction de structures diarylées nous a amenés récemment à préparer quelques amidines par action du sodium puis du benzonitrile sur les diaryl-cétoimes (1) selon le schéma 1a.



Pour vérifier la structure proposée, nous avons notamment préparé certaines de ces amidines par un autre procédé (1b) qui opposait le benzonitrile à une diaryl-méthylamine dans l'ammoniac liquide en présence d'un amidure alcalin. Les bons résultats obtenus, joints à la simplicité opératoire de cette technique, nous ont incités à en exploiter les possibilités préparatives.

Le présent mémoire (*) rend compte de cette étude.

Après avoir situé la technique proposée parmi les modes d'obtention déjà connus, nous donnerons sa description pour étudier ensuite les composés synthétisés.

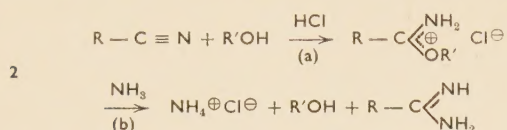
Les amidines sont généralement préparées en condensant l'ammoniac ou les amines sur les acides carboxyliques (2), ou, plus souvent sur des dérivés de cette fonction: amides (3), thioamides (4), nitriles (5).

Les nitriles, facilement accessibles et très réactifs, constituent des matières premières spécialement intéressantes. Ils sont mis en œuvre selon deux modalités:

- la méthode de PINNER qui transforme les nitriles en imino esters et convertit ceux-ci en amidines;
- les procédés directs qui condensent, dans des conditions variables, en un seul stade opératoire le nitrile avec l'ammoniac ou l'amine.

(*) Ce mémoire constitue la première partie de la thèse de Doctorat d'Université de A.-Y. LE CLOAREC.

La méthode de PINNER (6) consiste à préparer en un premier temps un imino ester en combinant un alcool avec un nitrile en présence d'acide chlorhydrique gazeux **2 a**.



Dans un second stade, le chlorhydrate de l'imino ester

TABLEAU I

Rendement des condensations	Li—NH ₂ %	Na—NH ₂ %	K—NH ₂ %
Aniline + benzonitrile	62	80	81
Aniline + <i>o</i> -chlorobenzonitrile	53	87	82
<i>p</i> -chloraniline + isonicotinonitrile	53	78	77

est converti en amidine par action de l'ammoniac **2 b**. La réaction de PINNER a permis de préparer de nombreuses amidines non substituées (7); elle donne également accès aux dérivés substitués en faisant intervenir en **2 b** une amine au lieu de l'ammoniac (8).

Une variante de cette méthode réalise la préparation de l'imino ester par addition d'un alcoolate sur le nitrile; elle présente l'intérêt de s'appliquer notamment à des nitriles qui réagissent mal selon PINNER (9).

La condensation directe des nitriles avec l'ammoniac ou les amines présente l'avantage d'un stade opératoire unique et beaucoup de travaux lui ont été consacrés.

Alors qu'en règle générale l'ammoniac ne se fixe pas sur les nitriles, ceux-ci réagissent avec les sels d'ammonium en présence d'ammoniac à chaud et sous pression (10). Les arylsulfonates d'ammonium préconisés par OXLEY et SHORT (11) constituent d'excellents vecteurs d'ammoniac (ou d'amines) et donnent accès aux amidines avec des rendements préparatifs. L'anion sulfonate interviendrait en attaquant le carbone fonctionnel du nitrile :

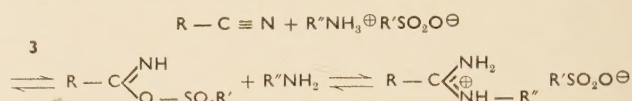
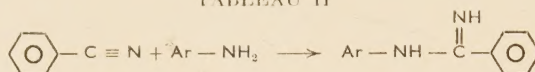


TABLEAU II



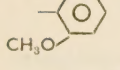
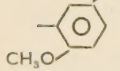
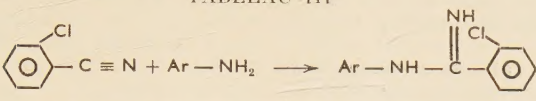
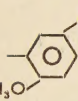
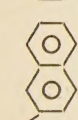
Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	1	75	99 200	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ C ₁₃ H ₁₂ ClFN ₂	72,88 62,28	5,17 4,82	13,08 11,18		8,87 7,58	73,03 62,47	5,14 5,03	13,00 11,00	14,33	9,05 7,89
	2	70	102 175	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ C ₁₄ H ₁₂ ClF ₃ N ₂	63,63 55,91	4,20 4,02	10,60 9,32		21,57 18,96	63,80 56,10	4,36 3,97	10,80 9,19	11,76	21,66 19,15
	3	83	108 202	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	68,71 59,80	5,35 5,02	11,45 9,96			68,80 59,89	5,23 5,11	11,28 9,78	25,52	
	4	60	110 209 (déc.)	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂	58,88 51,77	3,80 3,67	10,57 9,29			59,04 51,83	3,78 3,83	10,65 9,23	35,45	
	5	71	97 231	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O	74,31 64,00	6,24 5,75	12,38 10,66			74,48 64,12	6,28 5,82	12,33 10,56		
	6	92	75	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	70,29	6,29	10,93			70,19	6,30	10,99		
	7	77	170 230 (déc.)	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	67,11 59,53	6,34 5,93	9,79 8,68			66,97 59,33	6,29 5,92	9,99 8,65	11,06	
	8	67	143	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	73,56	5,70	13,20			73,35	5,69	13,17		

TABLEAU III



Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	9	87	102 173	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂	67,68 58,44	4,81 4,53	12,14 10,49	15,37 26,54		67,75 58,47	4,82 4,61	12,26 10,29	26,42	
	10	70	105 143	C ₁₃ H ₁₀ ClFN ₂ C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂	62,78 54,75	4,05 3,89	11,27 9,83	14,26 24,87	7,64 6,66	62,90 54,69	4,21 4,02	11,10 9,71	14,07 24,77	7,89 6,61
	11	72	90 189 (déc)	C ₁₄ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₂	56,29 50,16	3,38 3,31	9,38 8,36	11,87 21,16	19,08 17,01	56,42 50,33	3,38 3,38	9,37 8,49	11,69 21,08	18,81 16,82
	12	68	118 170	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₂	60,23 53,27	4,33 4,15	10,04 8,88	25,40 33,70		60,36 53,33	4,52 4,20	10,02 8,96	33,82	
	13	65	127 197 (déc)	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂	58,88 51,77	3,80 3,67	10,57 9,29	26,75 35,27		58,92 51,87	3,90 3,83	10,35 9,37	35,11	
	14	74	122 201 (déc)	C ₁₃ H ₉ Cl ₃ N ₂ C ₁₃ H ₁₀ Cl ₄ N ₂	52,11 46,46	3,03 3,00	9,35 8,34	35,51 42,20		52,08 46,43	3,23 3,10	9,47 8,38	42,44	
	15	54	90 214 (déc)	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	64,49 56,58	5,03 4,75	10,74 9,43	13,60 23,86		64,69 56,77	5,21 4,61	10,57 9,37	23,95	
	16	65	122	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O	64,49	5,03	10,74	13,60		64,59	5,00	10,60		
	17	66	130 205	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	61,96 55,06	5,20 4,93	9,64 8,56	12,20 21,67		62,11 55,09	5,21 5,00	9,45 8,67	21,97	
	18	70	171	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	59,91	5,34	8,73	11,05		60,10	5,24	8,92		
	19	53	106 200 (déc)	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	68,71 59,80	5,35 5,02	11,45 9,96	14,49 25,22		68,53 59,99	5,54 5,15	11,23 9,90	14,70 25,52	
	20	65	110 240 (déc)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	72,72 64,36	4,67 4,45	9,89 8,83	12,63 22,36		72,54 64,18	4,81 4,45	10,19 8,62	22,66	
	21	68	112 192 (déc)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	72,72 64,36	4,67 4,45	9,98 8,83	12,63 22,36		72,70 64,45	4,68 4,58	9,93 8,82	22,27	

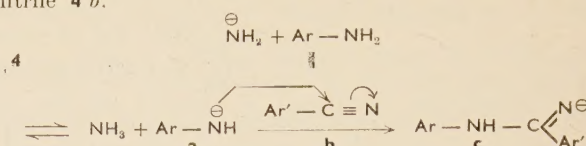
Cette méthode qui requiert des conditions assez énergiques a été appliquée à de nombreux cas et connaît diverses variantes. D'autres sels d'ammonium ou d'amines ont notamment été utilisés (12) et, dans certains cas, la réaction peut même être conduite en présence d'acides de LEWIS (13).

A côté de ces condensations avec catalyse acide, quelques exemples d'addition en milieu basique ont été décrits : le benzonitrile et l'aniline chauffés dans le xylène en présence de sodium donnent naissance à la phénylbenzamidine (14); le remplacement du métal par son amidure permet l'obtention de certaines amidines substituées (15).

L'inconvénient de ces deux procédés réside dans la nécessité d'un chauffage prolongé, peu compatible avec l'obtention de structures fragiles et livrant des produits souvent difficiles à purifier; c'est sans doute ce qui en a jusqu'à présent limité le développement.

La technique que nous proposons évite ces difficultés puisqu'elle oppose une amine aromatique à un nitrile aromatique en présence d'un amidure alcalin dans l'ammoniac liquide pris à sa température d'ébullition.

A la suspension d'amidure dans l'ammoniac, on ajoute l'arylamine, puis après 3 h, le nitrile. La réaction doit procéder par attaque de l'anion **4 a** sur le carbone du nitrile **4 b**.



Le traitement du milieu réactionnel après évaporation de l'ammoniac permet d'isoler facilement les amidines **4 c** sous forme de bases ou de sels bien cristallisés.

Plus de 70 composés : amidines disubstituées **5 a** et diamidines **5 b** ont été ainsi préparés avec des rendements souvent excellents :

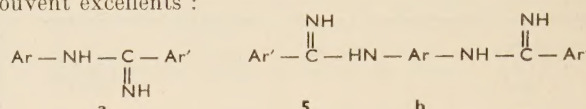
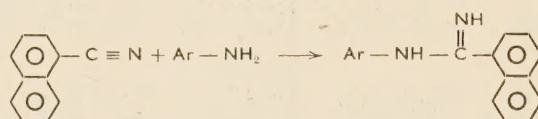
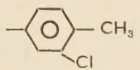
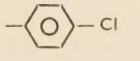
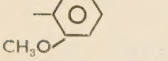
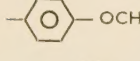
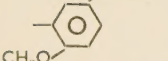
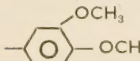
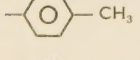
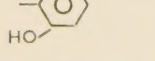
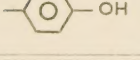


TABLEAU IV



Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	22	58	128 201	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₂	73,39 65,26	5,13 4,87	9,50 8,46	12,03 21,41		73,48 65,10	5,17 4,83	9,36 8,29	21,40	
	23	82	158 209 (déc)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	72,72 64,36	4,67 4,45	9,98 8,83	12,63 22,36		72,79 64,45	4,65 4,65	9,78 8,77	22,47	
	24	70	126 229	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O	78,23 69,11	5,84 5,48	10,14 8,96	11,34		78,06 69,11	6,08 5,59	10,17 8,74	11,19	
	25	76	113	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O	78,23	5,84	10,14			78,40	5,72	10,21		
	26	26	144 254 (déc)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	74,49 66,56	5,92 5,59	9,14 8,17	10,34		74,60 66,47	5,82 5,66	9,17 8,09	10,09	
	27	67	172 250 (déc)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	71,41 64,43	5,99 5,68	8,33 7,51	9,51		71,48 64,15	5,86 5,73	8,41 7,33	9,20	
	28	62	127 210 (déc)	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂	83,04 72,84	6,20 5,77	10,76 9,44	11,95		83,00 72,78	6,26 5,67	10,75 9,64	11,71	
	29	54	156	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	77,84	5,38	10,68			77,70	5,29	10,82		
	30	62	202	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	77,84	5,38	10,68			77,62	5,39	10,58		

L'étude des trois facteurs de la réaction, amidure alcalin, arylamine et nitrile, nous a permis de préciser les conditions opératoire et d'établir les limites de la méthode.

L'amidure est utilisé en quantité équimoléculaire par rapport au nitrile et à l'amine. Des trois métaux alcalins utilisés, le lithium donne les moins bons résultats; potassium et sodium ayant une efficacité comparable (tableau I), ce dernier métal a été retenu pour l'utilisation courante.

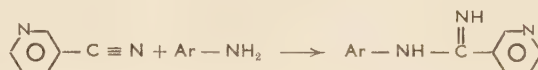
La nature des amidines obtenues a été vérifiée par l'analyse physico-chimique et par des recoupements synthétiques. En effet, les spectres IR et de RMN de ces amidines sont compatibles avec la structure proposée (voir partie expérimentale).

De plus, nous avons comparé deux échantillons de phénylbenzamidine préparés selon *Organic Syntheses* (16) et selon notre technique. Les points de fusion en sont identiques et les spectres IR superposables.

Les nitriles aliphatiques (propionitrile) ou arylaliphatiques (phénylacétonitrile, diphenylacétonitrile) n'ont pu être condensés avec l'aniline, ils interviennent probablement par leur CH en α du groupement fonctionnel en une réaction de déplacement 6 :



TABLEAU V



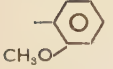
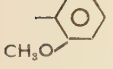
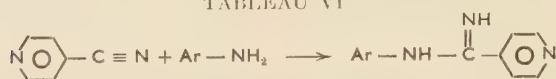
Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	31	81	171 217	C ₁₂ H ₁₀ FN ₃ C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃	66,97 50,02	4,68 4,20	19,52 14,58	24,61	8,83 6,59	66,82 49,88	4,69 4,21	19,62 14,50		8,85
	32	69	172 182	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N ₃ C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃	58,87 46,17	3,80 3,58	15,84 12,43	20,97	21,49 16,85	58,74 46,12	3,96 3,47	16,05 12,41		21,72
	33	78	194 222 (déc)	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ C ₁₃ H ₁₄ Cl ₃ N ₃	63,54 49,00	4,92 4,43	17,11 13,19	14,43 33,38		63,67 49,00	4,78 4,31	17,20 13,03	14,35 33,14	
	34	83	202 194	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ C ₁₂ H ₁₁ Cl ₄ N ₃	54,15 42,51	3,41 3,27	15,79 12,39	26,65 41,83		54,19 42,72	3,54 3,35	15,60 12,57	26,64 41,58	
	35	58	108 211 (déc)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	68,70 52,01	5,77 5,04	18,49 14,00	23,62		68,89 51,81	5,73 5,04	18,49 13,93	23,52	
	36	77	143 209 (déc)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	68,70 52,01	5,77 5,04	18,49 14,00	23,62		68,49 51,85	5,75 4,92	18,50 14,08	23,70	
	37	52	170 (déc)	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	50,92	5,19	12,73	21,47		50,73	5,35	12,76	21,72	
	38	81	136	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	62,70	5,96	14,63			62,84	5,89	14,82		
	39	57	157	C ₁₃ H ₁₃ N ₃	73,91	6,20	19,89			73,68	6,27	20,09		
	40	81	137 199	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃	77,71 60,01	5,30 4,72	16,99 13,12	22,15		77,53 60,16	5,26 4,50	16,89 13,17	22,34	
	41	77	189 221 (déc)	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃	77,71 60,01	5,30 4,72	16,99 13,12	22,15		77,64 60,16	5,42 4,65	17,04 13,16	22,28	

TABLEAU VI



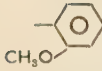
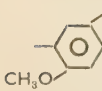
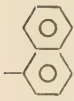
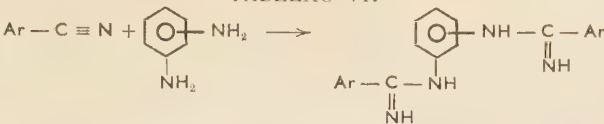
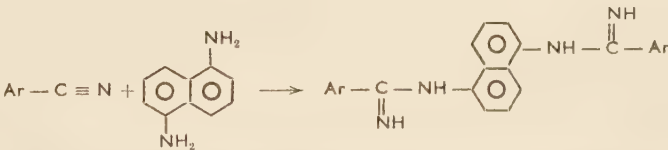
Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	42	87	150	C ₁₂ H ₁₁ N ₃	73,07	5,62	21,31			73,22	5,69	21,49		
	43	84	122	C ₁₂ H ₁₀ FN ₃	66,97	4,68	19,52		8,83	66,82	4,68	19,78		8,80
	44	83	152	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃	58,87	3,80	15,84		21,49	59,05	3,76	15,84		21,35
			156 (déc)	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃	46,17	2,58	12,43	20,97	16,85	45,96	3,61	12,59		
	45	65	135	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃	63,54	4,92	17,11	14,43		63,63	5,10	17,31	14,55	
			215 (déc)	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₃ N ₃	49,00	4,43	13,19	33,38		48,99	4,43	13,34	33,08	
	46	78	133	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃	62,21	4,35	18,14	15,30		62,39	4,40	18,03	15,02	
			198 (déc)	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₃	47,31	3,97	13,80	34,92		47,42	3,90	14,00	34,97	
	47	68	63	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃	54,15	3,41	15,79	26,65		54,06	3,44	15,85	26,44	
			203 (déc)	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₄ N ₃	42,51	3,27	12,39	41,83		42,47	3,36	12,55	42,06	
	48	58	125	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	68,70	5,77	18,49			68,82	5,95	18,43		
	49	75	118	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	68,70	5,77	18,49			68,82	6,02	18,63		
	50	71	106	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	65,35	5,88	16,33			65,33	5,89	16,41		21,31
			175 (déc)	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	50,92	5,19	12,73	21,47		50,97	5,28	12,56	21,31	
	51	76	126	C ₁₃ H ₁₃ N ₃	73,91	6,20	19,89			73,73	6,37	20,10		24,65
			183 (déc)	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃	54,94	5,32	14,79	24,95		55,04	5,30	14,73	24,65	
	52	85	124	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	77,71	5,30	16,99			77,92	5,36	17,06		
	53	61	118	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	77,71	5,30	16,99			77,68	5,33	17,13		
	54	61	171	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	67,59	5,20	19,71			67,62	5,13	19,74		

TABLEAU VII



Ar	Position	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
						Calc. %					Tr. %				
						C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	1,2	55	70	203	C ₂₀ H ₁₈ N ₄	76,41	5,77	17,82			76,50	6,00	17,62		
				255 (déc)	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄	62,02	5,20	14,47	18,31		62,09	5,15	14,32		
	1,3	56	70	226	C ₂₀ H ₁₈ N ₄	76,41	5,77	17,82			76,35	5,60	17,59		
	1,4	57	78	> 260	C ₂₀ H ₁₈ N ₄	76,41	5,77	17,82			76,43	5,71	17,82		
	1,2	58	63	142	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄	62,67	4,21	14,62			62,83	4,23	14,43		
	1,3	59	24	157	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄	62,67	4,21	14,62			62,87	4,26	14,42		
	1,4	60	44	247	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄	62,67	4,21	14,62			62,54	4,21	14,47		
	1,2	61	54	224	C ₂₈ H ₂₂ N ₄	81,13	5,35	13,52			80,87	5,28	13,64		
	1,4	62	75	> 260	C ₂₈ H ₂₂ N ₄	81,13	5,35	13,52			80,87	5,44	13,44		
	1,2	63	29	258	C ₁₈ H ₁₆ N ₆	68,33	5,10	26,57			68,55	4,97	26,72		
	1,3	64	25	203	C ₁₈ H ₁₆ N ₆	68,33	5,10	26,57			68,11	5,04	26,80		
	1,4	65	24	172	C ₁₈ H ₁₆ N ₆	68,33	5,10	26,57			68,16	5,19	26,30		
	1,2	66	61	148 (déc)	C ₁₈ H ₁₆ N ₆	68,33	5,10	26,57			68,31	5,33	26,74		
	1,4	67	48	> 260	C ₁₈ H ₁₆ N ₆	68,33	5,10	26,57			68,38	5,31	26,59		

TABLEAU VIII



Ar	N°	Rdt %	F °C	Formule brute	Analyse									
					Calc. %					Tr. %				
					C	H	N	Cl	F	C	H	N	Cl	F
	68	67	> 260	C ₂₄ H ₂₀ N ₄	79,09	5,53	15,38			78,95	5,72	15,45		
	69	63	> 260	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄	66,52	4,19	12,93			66,38	4,32	12,77		
	70	64	> 260	C ₂₂ H ₁₈ N ₆	72,11	4,95	22,94			72,26	5,17	22,96		
	71	44	> 260	C ₂₂ H ₁₈ N ₆	72,11	4,95	22,94			71,91	5,09	23,06		

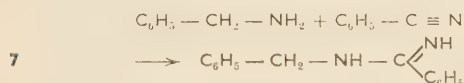
La technique paraît donc limitée à la série aromatique (nitriles benzéniques substitués ou non, naphthaléniques, quinoléiques) à l'exception de certains termes plurifonctionnels comme le chloro-2 trifluorométhyl-3 benzonitrile.

Les amines primaires aromatiques s'additionnent régulièrement sur les nitriles aromatiques : ainsi l'aniline et les naphtylaminés α et β . Toutefois, certains dérivés substitués de l'aniline font exception (acide anthranilique même en présence d'un excès d'amidure; méthyl-2 isopropyl-5 aniline) ainsi que l'amino-2 pyridine et l'amino-2 thiazole. La N-méthylaniline prise comme type d'arylamine secondaire n'a pu être condensée. Les diamines aromatiques essayées nous ont paru réagir dans tous les cas, malheureusement les produits obtenus sont souvent difficiles à purifier (cas de la benzidine notamment); les phénylènediamines (tableau VII) et la naphthalènediamine (tableau VIII) ont conduit aux diamidines attendues.

Enfin, les résultats sont irréguliers et d'interprétation difficile avec les amines aliphatiques et arylaliphatiques :

— la *n*-butylamine a pu être condensée avec le benzonitrile (en présence d'amidure de lithium) avec un mauvais rendement (12 %) alors que l'échec a été total avec l'isopropylamine.

— la benzylamine réagit avec le benzonitrile **7** pour former l'amidine (Rdt = 29 %) :



La benzhydrylamine réagit mieux encore (Rdt = 73 %) alors que la butylbenzhydrylamine préparée selon (17), $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2$ n'a pu être transformée.

La méthode décrite est donc applicable essentiellement à l'obtention d'amidines substituées aromatiques (schéma général **5**, Ar et Ar' étant des restes arylés identiques ou différents). Les tableaux II à VII regroupent les rendements, les points de fusion et les résultats analytiques concernant les 71 composés nouveaux préparés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les PF ont été mesurés au banc chauffant de Köfler. Les spectres IR ont été établis sur appareil Perkin-Elmer 337, et les spectres de RMN sur appareil Varian A 60 (*).

Les composés préparés ont été dosés par l'acide perchlorique en solvant acétique selon (18).

Méthode générale de préparation des amidines.

Dans un réacteur muni d'un dispositif d'agitation et d'un réfrigérant à neige carbonique, on introduit 350 cm³ d'ammoniac liquide. On prépare l'amidure de sodium par addition lente du métal (0,1 at.g. par fonction amine à introduire) en présence de quantités catalytiques de nitrate ferrique.

(*) Nous remercions M. Michel PLAT, Maître de Conférences, qui a établi ces spectres et nous a guidés dans leur interprétation.

À la suspension d'amidure, on ajoute l'amine, en solution dans son volume d'éther ou même à l'état pulvérulent dans le cas des solides. Le milieu réactionnel prend généralement une teinte foncée. Après 3 h de contact, on ajoute goutte à goutte le nitrile (0,1 mole par fonction amine), et on maintient 3 h sous agitation au reflux de l'ammoniac.

On introduit alors lentement 0,1 ou 0,2 mole de chlorure d'ammonium, et laisse s'évaporer l'ammoniac. On traite par l'eau, extrait à l'éther ou on sépare simplement par filtration l'amidine qui a précipité.

Les spectres infrarouges présentent (KBr) :

— une fréquence 1 640 cm⁻¹ (F) ($\nu\text{C} = \text{N}$) de localisation assez constante; elle est abaissée vers 1 620-1 625 cm⁻¹ dans le cas des amidines naphthaléniques (Ar = naphtyl-1; Ar' = phényle);

— un doublet dans la région 3 300-3 500 cm⁻¹ ($\nu\text{N} - \text{H}$) dont la fréquence la plus élevée est constante 3 440 cm⁻¹ (F), la seconde étant située entre 3 280 et 3 350 cm⁻¹. Dans certains cas on observe une bande unique (3 440 cm⁻¹).

Les spectres de RMN des composés les plus simples de la série ont été établis.

Pour **5a** (Ar = Ar' = C₆H₅), on observe deux protons échangeables à 4,9 ppm. Le massif de protons benzéniques entre 7 et 8 ppm comporte un multiplet entre 7,75 et 8 ppm attribuable aux deux protons *ortho* du motif benzamidine.

Pour **5a** (Ar = chloro-4 phényle; Ar' = chloro-2 phényle) on retrouve deux protons échangeables (5,2 ppm) et un massif correspondant aux 8 protons aromatiques : multiplet centré sur 7,35 ppm correspondant au noyau *o*-chloré et massif dédoublé (6,85 et 7,25 ppm) correspondant au noyau *p*-chloré.

Une étude spectrographique plus poussée, en relation avec la tautomérie des amidines sera détaillée dans un prochain mémoire.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE, C. FAURAN et A. Y. LE CLOAREC, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 791.
- (2) P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE, T. D. ROBSON et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 763.
- (3) H. G. MANDEL et A. J. HILL, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, p. 5978.
- (4) A. BERNTHSEN, *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1878, **192**, 1.
- (5) E. F. CORNELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1928, **50**, 3311.
- (6) A. PINNER, *Die Imidoäther und ihre Derivate*, R. Oppenheim, Berlin, Germany, 1892.
- (7) J. C. TETARD, *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Paris, 1966.
- (8) R. VON WALTHER et A. GROSSMANN, *J. prakt. Chem.*, 1908, **78**, 478.
- (9) F. C. SCHAEFER et G. A. PETERS, *J. org. Chem.*, 1961, **26**, 412.
- (10) F. C. SCHAEFER et A. P. KRAPCHO, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 1255.
- (11) P. OXLEY et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 382.
- (12) M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 390.
- (13) P. OXLEY, M. W. PARTRIDGE et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1110.
- (14) A. LOTTERMOSER, *J. prakt. Chem.*, 1896, **54**, 113.
- (15) A. KIRSSANOW et J. IWASTCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1935, p. 2109.
- (16) *Organic Syntheses*, Coll. Vol. n° 4, 1963, p. 769.
- (17) J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE, C. FAURAN et A. Y. LE CLOAREC, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 2916.
- (18) J. A. GAUTIER et F. PELLERIN, *Ann. pharm. fr.*, 1952, **10**, 401.

**ETUDE DES DIARYLAMIDINES :
ACYLATION ET ALCOYLATION
STRUCTURE DES COMPOSES OBTENUS,**

par

Jean-Albert GAUTHIER, Marcel MIOCQUE, Claude FAURAN
et Albert-Yves LE CLOAREC.

N° 86. — Étude des diarylamidines : acylation et alcoylation structure des composés obtenus,

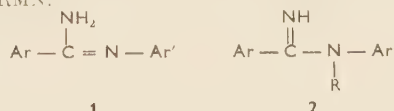
par Jean-Albert GAUTIER*, Marcel MIOCQUE*, Claude FAURAN**
et Albert-Yves LE CLOAREC**.

(*Laboratoire de chimie organique, Faculté de Pharmacie, Paris.

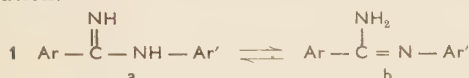
**Centre de recherche Delalande, 30, rue Henri-Regnault, 92-Courbevoie.)

(Manuscrit reçu le 7.7.70.)

Les dérivés monoalcoylés des diarylamidines métallées dans l'ammoniac liquide se sont avérés difficiles à isoler. Une série de dérivés naphtylméthylés a pu cependant être préparée. L'acylation des mêmes amidines est d'une réalisation plus facile : les dérivés acétylés, benzoylés et *p*-chlorobenzoylés ont été décrits. Il a été vérifié (spectre IR) que les diarylamidines possédaient un NH_2 libre (formule 1). Pour les dérivés monosubstitués (R = naphtylméthyle ou acyle), la structure 2 suggérée par la spectrographie de masse n'est qu'imparfaitement confirmée par les spectres IR et de RMN.



Les diarylamidines décrites dans un précédent mémoire (1), et représentées par les deux formules possibles 1a et 1b, présentent deux hydrogènes susceptibles de substitution.



Il nous a semblé intéressant d'observer le comportement de ces composés au cours de monosubstitutions. Nous avons pour cela étudié sur quelques termes des exemples de réactions d'alcoylation et d'acylation. Le présent mémoire (*) rend compte de cette étude.

Après avoir posé les problèmes de la tautomérie des amidines, nous étudierons les résultats préparatifs obtenus dans l'alcoylation et dans l'acylation, pour nous attacher enfin à l'étude structurale des dérivés formés.

1. — Tautomérie des amidines.

La tautomérie des amidines est un phénomène classique (2, 3).



Liée à la mobilité des hydrogènes de NH , elle pose des problèmes de structure tant au niveau des amidines 1 qu'à celui de leurs dérivés de substitution 2, 3, 4.

La présence de deux hydrogènes mobiles, liée à cette tautomérie, a pu être mise en évidence dans le cas de la phénylbenzamidine (1 : $\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_5$ —) par voie analytique : l'action de l'amidure de sodium à chaud, en solvant diéthylaniline, provoque le dégagement de deux moles d'ammoniac par mole d'amidine (4).

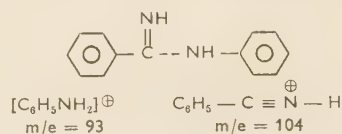
En ce qui concerne la structure, nous avons dans un récent mémoire (1) décrit les diarylamidines en leur attribuant la forme 1a souvent utilisée (5, 6, 7, 8). Avant d'envisager les possibilités de substitution sur l'un ou l'autre des deux azotes, il importait de préciser la structure exacte de ces composés par une étude spectrographique faisant intervenir IR, RMN et spectrographie de masse.

(*) Ce mémoire constitue la 2^e partie de la Thèse de Doctorat d'Université de A. Y. LE CLOAREC.

Les spectres IR de plusieurs diarylamidines [composés n°s 3, 12, 17, 21, 25 du mémoire (1)] ont été étudiés en détail à la lumière des conclusions de PREVORSEK (9). Cet auteur, raisonnant par analogie avec les amides, estime que dans les amidines portant un noyau benzénique sur un des azotes, la structure 1b, comportant un groupement NH_2 doit être retenue. Nous avons comme lui observé l'existence des deux bandes 3 400 et 3 500 cm^{-1} (solution CHCl_3), attribuables au NH_2 libre de la structure 1b.

Les spectres de RMN [composés n°s 13, 34 et 55 du mémoire (1)] comportant à côté des massifs de protons benzéniques un signal unique pour deux hydrogènes échangeables par action de D_2O , sont compatibles avec cette structure, mais aussi avec la structure 1a.

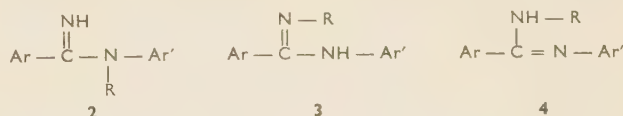
Le spectre de masse de la phénylbenzamidine révèle deux pics $m/e = 93$ et $m/e = 104$ qui peuvent être attribués à une fragmentation de la structure 1a à la manière des amides :



Toutefois, la forme 1b ne saurait être exclue si l'on considère la possibilité d'un réarrangement rapide avant fragmentation ou la capture des hydrogènes libérés (pics M-1 = 195 et M-2 = 194) par certains des produits de clivage de 1b.

Au total, les arguments fournis par les spectrographies de masse et de RMN ne permettent pas d'exclure l'une des formes tautomères, mais les spectres IR paraissent nettement en faveur de la forme 1b.

La mise en évidence de la forme tautomère 1b n'autorise pas toutefois à écarter l'intervention au cours des réactions de substitution de la forme 1a. On doit donc admettre *a priori* trois formules possibles 2, 3, 4 pour les dérivés monosubstitués :



Dans la partie préparative de cet exposé, nous représenterons les dérivés de substitution des diarylamidines sous la forme 2 qui sera discutée en fin de chapitre.

II. — Alcoylation des diarylamidines.

La mobilité des deux hydrogènes vis-à-vis de l'amidure de sodium en solvant polaire (4) nous a incités à effectuer une métallation par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, suivie par l'action d'un agent alcoylant dans ce même milieu. Devant les mauvais résultats obtenus, nous avons modifié la technique en effectuant la métallation dans l'ammoniac, pour remplacer ensuite ce solvant par le toluène et effectuer l'alcoylation à l'ébullition de ce dernier.

Les résultats obtenus sont variables selon l'agent alcoylant utilisé.

Avec le bromure de butyle et les halogénures de benzyle, on observe une alcoylation partielle de la phénylbenzamidine, mais l'amidine qui n'a pas réagi est malaisément séparable de son produit d'alcoylation. Dans le cas particulier du chlorure de benzyle (2 : $\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_5$ —, $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), l'analyse chimique, la CCM et le dosage photométrique (10) révèlent la formation d'une combinaison équimoléculaire **1** phénylbenzamidine-benzylphénylbenzamidine que les essais de recristallisation ne nous ont pas permis de résoudre.

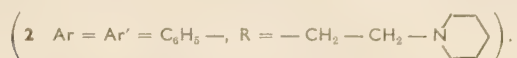
Nous avons essayé d'éviter cet inconvénient en modifiant les conditions de l'alcoylation: utilisation d'un excès d'halogénure, métallation par l'amidure de sodium dans l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) ou par l'hydruure de sodium dans le benzène, sans pouvoir isoler autre chose que le mélange signalé.

Les essais d'alcoylation de la phénylbenzamidine par le chloro-2 tétrahydropyranne et la monochloracétone n'ont donné aucun résultat, l'amidine étant récupérée en quasi totalité à la fin de la réaction.

Lors de la condensation avec l'éther chlorométhyle, une très faible quantité de produit transformé a pu être mise en évidence par CCM, sans que nous ayons pu le séparer de la phénylbenzamidine de départ.

En revanche, nous avons pu isoler les produits d'alcoylation à l'état pur dans le cas d'une amine chlorée et du chlorométhyl-1 naphthalène:

— le pipéridino-2 chloro-1 éthane réagit avec la phénylbenzamidine pour donner naissance avec un mauvais rendement (15 %) au dérivé alcoylé **2**,



— le chlorométhyl-1 naphthalène conduit à des dérivés alcoylés aisément purifiables par recristallisation. Ces composés sont regroupés dans le tableau I.

III. — Acylation des diarylamidines.

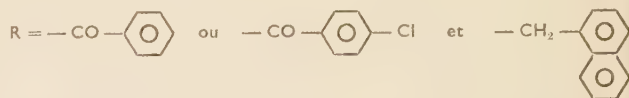
L'acylation a été appliquée dans la série des amidines par différents auteurs (11 à 17). Nous avons repris cette étude dans le cas des diarylamidines en vue de préciser les conditions d'une monoacylation et d'élucider la structure des produits formés.

L'acylation ne requiert pas de métallation préalable: elle s'effectue comme pour les amines en traitant directement l'amidine par un chlorure d'acide. Nous avons retenu le benzène comme solvant en utilisant deux moles d'amidine pour une mole de chlorure d'acide; dans ces conditions, les dérivés acylés sont obtenus avec de bons rendements et l'excès de diarylamidine est récupéré sous forme de chlorhydrate. Tous ces composés présentent en CCM une tache unique.

Les dérivés obtenus à partir de diverses amidines par action du chlorure d'acétyle, du chlorure de benzoyle et du chlorure de parachlorobenzoyle sont rassemblés dans le tableau II.

IV. — Structure des produits d'alcoylation et d'acylation.

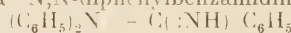
La tautomérisation des diarylamidines amène, comme on l'a vu plus haut, à prévoir trois types de dérivés monosubstitués: **2**, **3**, **4**. Nous avons étudié la structure des dérivés dans lesquels



Les spectres IR montrent dans la région des vibrations de valence N—H le remplacement des deux fréquences $3\,400\text{--}3\,500\text{ cm}^{-1}$ des diarylamidines de type **1** par une fréquence unique située à $3\,410\text{ cm}^{-1}$ pour **17**, $3\,420\text{ cm}^{-1}$ pour **16** et $3\,430\text{ cm}^{-1}$ pour **3**.

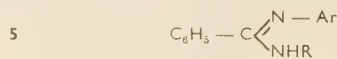
Cette modification confirme la disparition du groupement NH_2 présent dans les diarylamidines non substituées **1b**.

L'attribution de la bande unique vers $3\,420\text{ cm}^{-1}$ est plus délicate. Si l'on considère les trois structures possibles **2**, **3** et **4**, la formule **2** présentant un H iminé devrait correspondre à une fréquence N—H plus basse, comprise entre $3\,200$ et $3\,300\text{ cm}^{-1}$. Les formules **3** et **4** possèdent, en revanche, un H comparable à un H d'amine secondaire, ou mieux à un H d'amide; ces structures sont plus compatibles avec la fréquence unique $3\,420\text{ cm}^{-1}$. On constate, de fait, que le phénylbenzamide $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CONH—C}_6\text{H}_5$ présente une fréquence $\nu\text{ N—H}$ à $3\,420\text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3) tandis que la N,N-diphénylbenzamidine



préparée par condensation de la diphenylamine avec le benzonitrile (**18**) présente un doublet $3\,275\text{--}3\,305\text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3).

En résumé, les données de la spectrographie IR sont en faveur des structures **3** et **4**. On doit toutefois les interpréter avec prudence, étant donné notamment que PREVORSEK (9), étudiant des amidines N,N'-disubstituées **5**



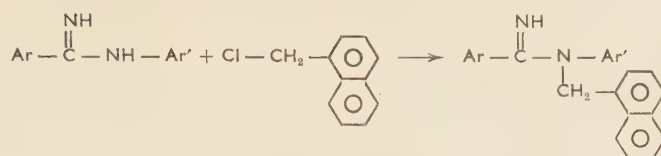
(rappelant les formules **3** ou **4** plutôt que **2**) remarque, dans la plupart des cas, l'existence de deux bandes alors que nous observons une bande unique.

L'interprétation des spectres de RMN porte essentiellement sur les signaux correspondant au groupement NH. A titre de référence, nous avons constaté que la N,N-diphénylbenzamidine qui possède forcément un proton iminé, présente à 7,58 ppm un pic disparaissant par action de l'eau lourde. Dans ces conditions, on est tenté d'attribuer les deux protons échangeables de la phénylbenzamidine (singulet à 4,9 ppm) à un groupement NH_2 plutôt qu'à un groupement —HN—C=NH .

Les indications sont moins nettes en ce qui concerne les dérivés substitués de la phénylbenzamidine. Le dérivé benzoylé **16** présente vers 11,3 ppm un signal disparaissant par action de D_2O et correspondant probablement à un NH iminé. Le spectre du dérivé parachlorobenzoylé **17** est également délicat à interpréter: le signal dû au proton NH, très vraisemblablement inclus dans le massif des protons aromatiques, est difficile à mettre en évidence en raison de l'imprécision des courbes d'intégration.

En ce qui concerne le dérivé naphtylméthylé **3**, le signal disparaissant par action de D_2O , et imputable à un proton de N—H , est situé à 4,75 ppm. Les variations de la position des signaux N—H n'apportent donc pas d'arguments directement interprétables en faveur de l'une des structures proposées.

TABLEAU I



Ar	Ar'	N°	Rdt %	F°	Formule brute	Analyse					
						Calc. %			Tr. %		
						C	H	N	C	H	N
		3	51	125	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$ $s_2 = b$	85,68	5,99	8,33	85,38	5,99	8,53
		4	47	130	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F N}_2$ $s_1 = c \quad s_2 = f$	81,33	5,40	7,91	81,27	5,47	8,02
		5	50	138	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ $s_1 = c \quad s_2 = f$	74,24	4,74	6,93	74,11	4,67	7,11
		6	51	176	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl N}_2$ $s_1 = b \quad s_2 = a$	77,72	5,16	7,56	77,71	5,24	7,55
		7	54	172	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F Cl N}_2$ $s_1 = b \quad s_2 = a$	74,12	4,67	7,20	74,27	4,77	7,24
		8	37	136	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{Cl N}_2$ $s_1 = c \quad s_2 = a$	68,42	4,13	6,38	68,34	4,21	6,58
		9	32	181	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$ $s_2 = a$	71,11	4,48	6,91	70,97	4,70	7,11
		10	33	178	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl N}_2\text{O}$ $s_1 = b \quad s_2 = d$	74,90	5,28	6,99	74,99	5,14	6,79
		11	34	180	$\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2$ $s_1 = a$	65,54	3,90	6,37	65,34	4,03	6,30
		12	43	172	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl N}_2$ $s_1 = a \quad s_2 = d$	78,01	5,50	7,28	77,86	5,36	7,18
		13	57	208	$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Cl N}_2$ $s_1 = a$	79,89	5,03	6,66	79,97	5,13	6,60

Solvants (s) : a : oxyde de butyle, b : éther isopropylique, c : éther de pétrole, d : n-butanol, e : isopropanol, f : heptane.

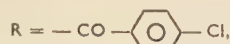
TABLEAU II



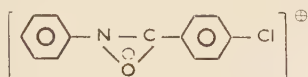
Ar	Ar'	R	N°	Rdt %	F°	Formule brute	Analyse					
							Calc. %			Tr. %		
							C	H	N	C	H	N
		— CH ₃	14	59	137	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O s ₁ = a	75,61	5,92	11,76	75,46	5,78	11,98
		— CH ₃	15	52	153	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O s ₁ = a	66,06	4,80	10,27	65,85	4,84	10,17
			16	71	123	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O s ₂ = a	79,97	5,37	9,33	79,75	5,50	9,15
		Cl—	17	95	93	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O s ₁ = a s ₂ = b	71,74	4,52	8,37	71,91	4,52	8,39
		Cl—	18	86	139	C ₂₀ H ₁₄ FCIN ₂ O s ₁ = c s ₂ = d	68,09	4,00	7,94	67,95	3,88	7,73
		Cl—	19	75	145	C ₂₁ H ₁₄ F ₃ ClN ₂ O s ₁ = c s ₂ = d	62,62	3,50	6,96	62,43	3,61	6,96
	CH ₃ O—	Cl—	20	87	137	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ s ₁ = c s ₂ = a	63,17	4,04	7,02	63,18	3,85	7,25
	Cl—	Cl—	21	81	218	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O s ₂ = d	68,74	3,85	6,68	68,70	4,09	6,78
		Cl—	22	63	149	C ₂₀ H ₁₃ FCI ₂ N ₂ O s ₁ = b s ₂ = e	62,03	3,38	7,24	61,95	3,31	7,42
		Cl—	23	52	132	C ₂₁ H ₁₃ F ₃ Cl ₂ N ₂ O s ₁ = b s ₂ = e	57,68	3,00	6,41	57,70	2,84	6,52
		Cl—	24	68	140	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ s ₁ = s ₂ = a	72,37	4,62	6,75	72,43	4,62	6,63
		Cl—	25	67	193	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ s ₁ = b s ₂ = d	68,28	4,88	5,90	68,48	4,83	5,76
		Cl—	26	84	139	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O s ₁ = a	65,81	4,21	7,31	65,80	4,17	7,11
		Cl—	27	85	138	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O s ₁ = a	68,74	3,85	6,68	68,55	3,66	6,53
		Cl—	28	82	160	C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ s ₁ = a s ₃ = d	60,14	4,39	6,10	59,94	4,43	6,29

Solvants (s) : a : oxyde de butyle, b : éther isopropylique, c : éther de pétrole, d : n-butanol, e : isopropanol.

Les spectres de masse apportent des éléments plus précis. Dans le cas où

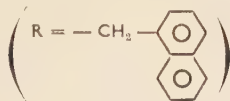


le clivage majeur se fait au niveau de la liaison amide (l'ion $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C} \equiv \text{O}^+$ apparaît sous la forme d'un doublet à $m/e = 139$) et ne renseigne pas sur la structure du dérivé benzoylé. En revanche, la présence d'un ion $m/e = 230$ de structure possible

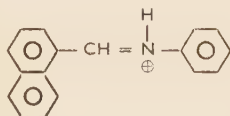


est incompatible avec les structures **3** et **4** et oriente vers la forme **2**.

De même, le dérivé naphthylméthylé de la phénylbenzamidine



présente dans son spectre de masse l'ion $m/e = 232$ correspondant à la formule



Cet ion n'est compatible, là encore, qu'avec un dérivé substitué de type **2**.

Conclusion.

Au total, l'étude spectrographique de la phénylbenzamidine et de ses dérivés benzoylés, parachlorobenzoylés et naphthylméthylés permet les conclusions suivantes :

- 1) la phénylbenzamidine existe très probablement sous la forme **1b** comportant un groupement NH_2 ;
- 2) les dérivés substitués existeraient sous la forme **2** si l'on s'en rapporte aux résultats de la spectrographie de masse. Cette hypothèse ne paraît pas incompatible avec les spectres de RMN mais concorde mal avec l'interprétation des spectres IR, ce qui empêche toute conclusion définitive.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les PF ont été mesurés au banc chauffant de Köfler. Les spectres IR (*) ont été établis sur appareil Perkin-Elmer 337, les spectres de RMN (**) sur appareil Varian A 60 et les spectres de masse (***) sur un spectromètre AEI type MS 9.

Les composés préparés sont tous monobasiques; ils ont été titrés par l'acide perchlorique en solvant acétique selon (10).

Méthode générale d'alcoylation des diarylamidines.

Dans un réacteur muni d'un dispositif d'agitation et d'un réfrigérant à neige carbonique, on introduit 300 cm³ d'ammoniac

(*) Spectres IR et analyses élémentaires exécutés par M^{lle} Odile SIMON.

(**) M. Michel PLAT, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, a établi les spectres de RMN et nous a guidés dans leur interprétation.

(***) Spectres de masse établis par M. le Docteur B. C. DAS à l'Institut de Chimie des Substances naturelles à Gif-sur-Yvette.

liquide. On prépare l'amidure de sodium par addition lente de métal (0,1 atg pour 0,1 mole d'amidine à introduire) en présence de quantités catalytiques de nitrate ferrique. On ajoute l'amidine à l'état sec, et après 2 h de métallation, on introduit le dérivé halogéné, maintient en contact pendant 1 h, puis on laisse évaporer l'ammoniac. En fin d'évaporation, on ajoute 200 à 300 cm³ de toluène anhydre, et après changement de réfrigérant, porte à une température voisine de 100°. On maintient cette température de 4 à 10 h. Après refroidissement puis addition lente d'eau glacée, on extrait trois fois au toluène. Après séchage des extraits sur Na_2SO_4 et évaporation, on recueille une huile qui cristallise par addition d'un solvant approprié s_1 . Le composé est ensuite purifié par recristallisation dans un solvant s_2 .

Composés préparés.

Phénylbenzamidine-benzylphénylbenzamidine **1**.

F = 84°, Rdt 65 %, s_2 : a; P.M. : Calc. 482,6; Tr. 499.

Analyse $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4$: Calc. % : C 82,12 H 6,27 N 11,61
Tr. : 82,19 6,27 11,65.

N-phényl N-(pipéridino-2 éthyl) benzamidine, dichlorhydrate **2**.
F = 219° (déc.), Rdt = 15 %, s_2 : e; PM : Calc. 380,3; Tr. 397.

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3$:

Calc. % : C 63,15 H 7,16 N 11,05 Cl 18,64
Tr. : 63,01 7,13 11,25 18,71.

Les composés **3** à **13** sont regroupés dans le tableau I.

Méthode générale d'acylation des diarylamidines.

Dans un réacteur muni d'un dispositif d'agitation et d'un réfrigérant à serpent, on introduit 0,1 mole d'amidine et 250 cm³ de benzène anhydre. On porte le mélange à une température voisine de 50°, et ajoute 0,05 mole de chlorure d'acide en solution dans du benzène anhydre. On maintient une vive agitation pendant 6 h à 70°, refroidit et sépare par filtration le chlorhydrate d'amidine de la phase benzénique. Après séchage de celle-ci sur Na_2SO_4 et évaporation, on recueille un produit cristallisé ou une huile qui cristallise en quelques heures par addition d'un solvant s_1 . Le composé est ensuite recristallisé dans un solvant s_2 .

L'amidine est aisément régénérée par traitement du chlorhydrate.

Le tableau II regroupe les composés **14** à **28** préparés dans la série.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE, C. FAURAN et A. Y. LE CLOAREC, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 200.
- (2) C. K. INGOLD, *Structure and mechanism in organic chemistry*, Ithaca, New York, Cornell University Press, 1953, p. 545.
- (3) R. L. SHRINER et F. W. NEUMANN, *Chem. Rev.*, 1944, **35**, 351.
- (4) M. MIOCQUE, J. M. VIERFOND et M^{me} A. REYNET, *Talanta*, 1970, **17**, 423.
- (5) A. LOTTERMOSER, *J. prakt. Chem.*, 1897, **54**, 120.
- (6) F. C. COOPER et M. W. PARTRIDGE, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 5036.
- (7) R. P. HULLIN, J. MILLER et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 394.
- (8) S. ROBEV, *C.R. Acad. bulg. Sci.*, 1968, **21**, 1181.
- (9) D. C. PREVORSEK, *J. phys. Chem.*, 1962, **66**, 769.
- (10) J. A. GAUTIER et F. PELLERIN, *Ann. pharm. fr.*, 1952, **10**, 401.
- (11) H. L. WHEELER, T. B. JOHNSON et D. F. MC. FARLAND, *J. amer. chem. Soc.*, 1903, **25**, 787.
- (12) J. VIGIER et A. BOUCHERLE, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 78.
- (13) J. VIGIER, *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie*, Grenoble, 1967.
- (14) R. von WALTHER et A. GROSSMANN, *J. prakt. Chem.*, 1908, **78**, 478.
- (15) E. H. NORTHEY, A. E. PIERCE et D. J. KERTESZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 2763.
- (16) C. E. KWARTLER et P. LUCAS, *J. amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 354.
- (17) H. J. BARBER, *J. chem. Soc.*, 1943, p. 401.
- (18) P. OXLEY et W. F. SHORT, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 147.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*.

Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 1^e trimestre 1971.

Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

